

脈管病治療のトランスレーショナルリサーチ：現状と未来

森下 竜一

要 旨：分子生物学の進展により臓器・組織再生を生体・試験管内で成し遂げようという再生医療が注目されている。特に、再生医療は手術などの侵襲的治療がとりにくい高齢者の治療において21世紀の医療の中心として期待される。現在最も実用化に近いことが期待されているのは、血管再生であり、本特集で取り上げた骨髄細胞や内皮前駆細胞を用いた細胞治療や血管再生因子の遺伝子を用いた遺伝子治療などがすでに臨床で検討されている。しかし、まだ実用化に関して問題点も残っており、今後その早急な解決が望まれる。(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 121-124)

Key words: translational research, angiogenesis, vector, cell therapy, gene therapy

血管再生治療の登場

血管は、かつて単なるパイプと考えられてきた。したがって、血管の狭窄・動脈硬化はパイプの詰まりであり、グラフトでの血管再建あるいはPTCAによる拡張で十分治療ができると考えられてきた。分子細胞生物学の進歩により、血管は単なるパイプでなく、生理活性物質を多く分泌しダイナミックに変化する内分泌臓器として作用している人体で最も大きく長い器官であることが認識された。このような概念の変化は、動脈硬化治療をパイプの掃除から臓器の維持・再生へと目を向けさせることになった。本特集で取り上げられたように、血管再生は閉塞性動脈硬化症などの脈管疾患への画期的な治療法につながる。再生医学の可能性は、新聞紙上等でもにぎやかであるが、最も臨床に近づいているのは、血管再生療法であり、その現状と未来は専門医のみならず一般にも興味のあるところであろう。

トランスレーショナルリサーチ

本特集で取り上げた骨髄細胞や内皮前駆細胞を用いた細胞治療や血管再生因子の遺伝子を用いた遺伝子治療などは、典型的なトランスレーショナルリサーチとして開発されてきており、基礎研究から臨床応用までを包含する新しい医学のスタイルを示している。

血管再生療法は、欧米で始められた血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)遺伝子による臨床研究の進展を受け、多くの日本人研究者が大きな貢献をしてきた分野である。国内独自で開発された肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor: HGF)遺伝子や骨髄由来細胞を用いた臨床研究で良好な成績が明らかになっている。すでに多くの血管再生遺伝子治療が臨床試験に入っている(Table 1)。また、血管内皮前駆細胞を利用した細胞治療による血管再生療法もまもなく臨床研究が開始される予定で期待される。今後も、遺伝子と細胞治療の併用など多くの血管新生療法が考案され、着実に日常臨床への応用が進むであろう。

必要な基盤技術の開発

しかし、血管新生療法が現実のものになるためには、まだまだ基礎的検討が必要である。特に、血管新生の分子機構、再生医療を支える技術開発、この2点は今後とも重要である。血管新生療法の開発のためには、なぜ、どのように血管が形成・新生されるか、どのような因子(増殖因子や転写因子)が関与しているか、これらの基礎的疑問に答える必要がある。かなり分子機構が明らかになってきたが、まだまだ疑問点も多く、今後の研究が期待される。一方、再生医療を支える技術は、飛躍的な進歩がここ数年起きている。遺伝子導入技術とし

Table 1 Clinical trials of angiogenesis gene therapy

	Gene	Target	Phase
Vascular genetics	VEGF-2	PAD CAD	I/b I/b
GeneVec	VEGF-121	CAD	I/b
Collateral/Shering	FGF-4	CAD	I/b/III
AnGes	HGF	PAD CAD	III (J) II (USA) I (USA)
Genzyme	HIF-1	PAD	I/IIa
Gencell/Aventis	FGF	PAD	I/IIa

PAD: peripheral arterial disease, CAD: coronary artery disease

では、日常臨床で使用に耐え得る導入効率の高いベクターの開発がかなり視野に入ってきている。また、drug delivery system(DDS)に関しても徐放性とターゲティングの面から進歩が著しい。さらに、ナノテクノロジーとの融合により、より有効なベクターやDDS技術の進展が期待される。以下に各基盤技術の現状を紹介する。

(1)ベクター(遺伝子導入技術)

遺伝子治療に関するベクター開発は、遺伝子を利用した再生医療の中で不可欠であり、今後、ニーズの最も高い基盤技術である。にもかかわらず、近年その進歩は足踏みを続けている。特に、米国および欧州での遺伝子治療の副作用報告によりウイルスベクターの将来性に疑念が持たれている。その意味で、新規のベクター開発がブレイクスルーになることは間違いない。しかし、現実には新しいアイデアは不足である。プラスミドDNAは、最も安全で扱いやすいベクターであり、今後プラスミドDNAに再度注目が集まると思われる。血管再生療法では、有望な実用化候補はプラスミドDNAを使用しており、今後、超音波やウイルス膜を利用したプラスミドDNAの改良手段が実用化のかぎを握ると思われる。今後、より画期的な手法が実用化され、細胞と遺伝子の併用療法が期待される。

(2)デリバリー技術(カテーテルなど)

この領域は日本が最も弱い領域であり、再生医療の実用化において、今後、強化が必須である。すでに、欧米では心臓の虚血部位を同定する遺伝子や細胞を導

Table 2 Problems of cell angiogenesis therapy

Complete control of differentiation cell fusion
Fate, biodistribution & pharmacokinetics of cells
Exclusion of growth factors
Exclusion of exogenous virus
Economical costs
Logistics (transport)
allo vs. auto

入するインジェクション・システム(NOGAなど)ができています。今後、使いやすく安価な器具の普及が必要である。また、細胞治療では移植部位の同定が重要になり、分子イメージングの手法を応用した新規デリバリー用ツールが期待される。

(3)細胞培養技術

細胞培養技術は、細胞医療の基盤技術として最も重要なものであり、キーワードは、無血清と大量培養である。無血清培地の開発は、BSE問題を受けて重要な問題であるが、多くの基礎研究がすでに行われており、急速に進歩している。

(4)分化技術

現在、分化には増殖因子などが使用されているが、癌化の危険があり、増殖因子を用いない分化技術の開発も重要である。スキャフォールド(足場)を利用した分化技術が報告されており、今後急速に発展するであろう。Table 2 に細胞治療の今後の問題点をまとめた。

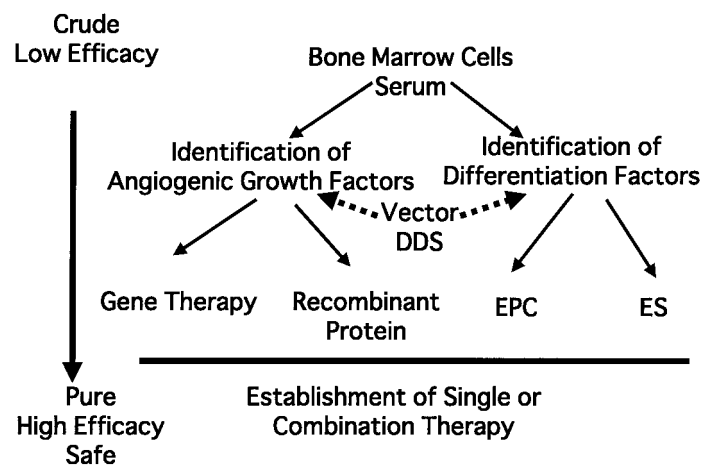


Figure 1 Trends in therapeutic angiogenesis.

今後の血管再生治療の方向性

これからの血管再生療法は、これら基盤技術と細胞治療・遺伝子治療の融合により、日常臨床で画期的な治療になることは、間違いない。遺伝子治療のみならず、当初安全とされたG-CSFや骨髄細胞を用いた血管再生療法においても出血性心筋梗塞や再狭窄の増加などの副作用が報告され、今後、副作用の減少と有効性の向上の観点から一層の研究が必要である。したがって、骨髄細胞のようなcrude(雑多)なものから、よりpure(純化された)な治療方法(単独の血管再生因子による治療や内皮前駆細胞による治療など)へと変遷していくであろう(Fig. 1)。

わが国におけるトランスレーショナル リサーチの問題点

日本では、欧米の基礎研究成果を実用化につなげるトランスレーショナルリサーチの成功を見て、研究成果の実用化が叫ばれ始めた。しかし、欧米と異なりベクターの製造や細胞加工処理(セル・プロセッシング・センター)などのノウハウがなく、その実行のためにはアメリカの技術で実施されざるを得なかった。すなわち、ここ10年来、常にいわれてきたことであるが、日本にはトランスレーショナルリサーチのためのインフラストラクチャーが皆無であった。いくつかの施設にトランスレーショナルリサーチに関するセンターが用意され、やや改善されたものの、わが国において産業

Table 3 Limitation of therapeutic angiogenesis

Subjective evaluation of angiogenesis angiogram (DSA, MRI)/ABI/TcPO ₂ , etc
Design of clinical trials double-blind, placebo, observation period, dose, endpoints, etc
Sideeffect (acute & chronic) event, acute coronary syndrome, cancer, retinopathy, etc
Definition of clinical criteria Fontaine IIb-IV, risk factors, etc
Long-term effects, survival, etc
Combination Pharmacotherapy (prostaglandins, anti-platelet, etc) Surgical therapy (bypass, intervention, etc)

化するために不可欠なインフラストラクチャーは進んでいないのが現状である。

また、細胞治療や遺伝子治療の医薬品化に必要な安全性、プロトコル整備(いわゆるGMP/GCP)などに関して、必要な知識を有する人材もいない。単に臨床効果だけではなく、サイエンスの面から、合理的で有効性の高いエビデンスに基づいた血管再生療法の確立が重要である。たとえば、Table 3 に示すように、血管再生の指標として血管造影が有用であるか、どのような患者(症状、除外診断など)が血管再生療法に最も適しているか、どのエンドポイントが最も合理的である

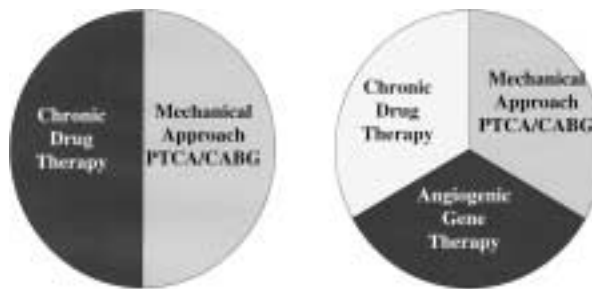


Figure 2 Clinical development objectives of angiogenic gene therapy for angina.

か、などの多くの問題点がまだ残っている。これらの点に関して、明らかにしていく必要がある。特に、プラセボとのダブル・ブラインド試験は今後グローバル・スタンダードから必須であろう。また、実用化のもう一つの重要な課題は、臨床薬理と分子イメージングに関する研究の遅れである。移植された細胞や遺伝子の体内動態、血中動態、発現期間、生存期間などを生体内で生きたまま見ることは再生医療の実用化には必須である。血管再生医療はまだ問題点を抱えている

が、最も実用化が進んだ再生医療であり、特に、今後急増する高齢者では、若年者に比べQOLを重視した視点での治療法選択も重要であり、再生医療はこの点からも注目され、その実現に関して期待は大きい。また、血管再生の実用化後は、どのような薬物療法との併用が望ましいか、外科的な手法との併用や適応範囲の決定などより集約的な脈管病の治療戦略を決めることが必要になる(Fig. 2)。

Translational Research in Therapeutic Angiogenesis

Ryuichi Morishita

Division of Clinical Gene Therapy, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Osaka, Japan

Key words: translational research, angiogenesis, vector, cell therapy, gene therapy

Recent progress in molecular and cellular biology has led to the development of numerous, effective cardiovascular drugs. However, there remain a number of diseases for which no known effective therapy exists such as peripheral arterial disease. Many types of potent angiogenic growth factors have been clinically tested to treat cardiovascular disease, in addition to cell-based therapeutic angiogenesis being tested in clinical trials. The results from these clinical trials seem to have exceed expectations. Improvement in clinical symptoms in peripheral arterial disease and ischemic heart disease has been reported. This review focuses on the potential application of therapeutic angiogenesis to treat cardiovascular disease.

(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 121–124)